·综述与专论·

神经振荡在意识障碍诊疗中的应用展望

张慧敏[1]，单大卫[1]，张艳[1，2*]

1.100053 北京市，首都医科大学宣武医院神经内科
2.100053 北京市，首都医科大学睡眠与意识障碍研究所
*通讯作者：张艳，副教授；E-mail：zhangylq@sina.com

【摘要】 意识障碍（DOC）的诊断及治疗具有挑战性，DOC的神经机制之一是神经振荡同步性及连接性的破坏。本文从神经振荡应用于DOC诊疗的理论基础、应用进展以及存在不足3个方面评述了神经振荡在DOC诊疗中的研究进展。神经振荡即神经元群在特定条件下产生的周期性、同步性的放电活动，在不同程度DOC中神经振荡的频谱特征、相位同步及对神经调控反应方面有明显差异，基于脑电图（EEG）的神经振荡分析揭示了不同意识水平下的信息传递及处理能力，从而有助于更准确的区分不同程度DOC以及通过调节神经振荡达到DOC促醒治疗的目的。尽管目前仍存在机制研究不深入、应用转化较慢等问题，但神经振荡已在DOC的诊疗中显示了巨大的应用潜力。

【关键词】 意识障碍；神经振荡；脑电图；综述
【中图分类号】 R 749.93 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0742

Perspectives on the Application of Neural Oscillations in the Diagnosis and Treatment of Consciousness Disorders

ZHANG Huimin[1]，SHAN Dawei[1]，ZHANG Yan[1，2*]

1.Department of Neurology，Xuanwu Hospital，Capital Medical University，Beijing 100053，China
2.Institute of Sleep and Consciousness Disorders，Capital Medical University，Beijing 100053，China
Corresponding author：ZHANG Yan，Associate professor；E-mail：zhangyanlq@sina.com

【Abstract】 The diagnosis and treatment of disorder of consciousness（DOC）is still challenging. One of the neural mechanisms of DOC is the destruction of synchronization and connectivity of neural oscillation. This article will review the progress of neural oscillation in the diagnosis and treatment of DOC from three aspects：theoretical basis，application progress，and existing deficiencies of neural oscillations applied to DOC. Neural oscillation is the periodic and synchronous activity of neurons under certain conditions. There are obvious differences in the spectrum characteristics，phase synchronization，and response to neural regulation of neural oscillations among different severities of DOC. The analysis of neural oscillation based on electroencephalography（EEG）reveals the information transmission and processing ability at different levels of consciousness，which is helpful to distinguish different degrees of DOC more accurately and achieve the purpose of DOC wakening treatment by regulating neuro oscillation. Despite there being some problems like insufficient mechanism studies and slow application transformation，neural oscillation has shown great application potential in the diagnosis and treatment of DOC.

【Key words】 Consciousness Disorders；Neural Oscillations；Electroencephalography；Review

意识障碍（disorder of consciousness，DOC）主要包括昏迷（coma）、无反应觉醒状态（unresponsive wakefulness syndrome，UWS）/植物状态（vegetative state，VS）、最低意识状态（minimally consciousness state，MCS），DOC患者急性期病情危重，远期预后差异大，早期脑功能受损程度的评估、预后的预测及针对性治疗极具挑战性。近年来，在DOC的机制研究方面，虽然应用神经影像和电生理技术等手段对相关脑网络及神经递质的作用机制有了更多发现，但意识的机制尚未完全阐明。在DOC评估方面，临床评估作为首

引用本文：张慧敏，单大卫，张艳. 神经振荡在意识障碍诊疗中的应用展望［J］. 中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0742.［www.chinagp.net］
ZHANG H M，SHAN D W，ZHANG Y. Perspectives on the application of neural oscillations in the diagnosis and treatment of consciousness disorders［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

要评估手段，其中最常用的评估量表是昏迷恢复量表修订版（coma recovery scale-revised，CRS-R），但其准确度和可靠性受限。功能磁共振（functional magnetic resonance imaging，fMRI）和正电子发射断层扫描（positron emission tomography，PET）等神经影像技术可以通过检测大脑区域的血流、氧合和糖代谢的变化来帮助评估DOC患者的脑功能状态，但需要依赖昂贵的设备，其反映脑功能变化与临床表型存在一定时间延迟[1]，检测意识状态变化的敏感性较差。神经生化标志物评估可以通过检测特异性生物标志物反映脑功能损伤情况，但目前尚未发现评估特异性较强的理想标志物。与以上评估手段相比，神经电生理技术成本低、操作简便，可以床旁实时监测意识状态的动态变化，对检测意识状态变化的敏感性和时间分辨率非常高，被广泛的应用于DOC的评估中。大量研究表明，神经振荡异常模式与意识状态变化和脑网络连接改变密切相关，分析这些异常模式可以动态、敏感地评估意识状态。神经振荡[2]是神经系统的一种活动模式，指神经元或神经网络中的神经元群在一定条件下产生的周期性、同步性的放电活动，具有动态性、自发性、可塑性。近年来，随着电生理信号分析技术的进步，基于脑电图（electroencephalography，EEG）的神经振荡分析凭借其独特优势，在DOC评估研究中取得了重要进展。

本文文献检索策略：以“neural oscillation”“Electroencephalography”“consciousness disorder”“diagnosis”“treatment”“therapeutic”“perspective”为英文关键词检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science；以“神经振荡”，“脑电图”“意识障碍”“诊断”“治疗”“展望”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台及中国生物医学文献服务系统。检索时间为建库至2023-06-20。纳入标准：已发表的文献，优先选择高质量期刊文献；排除标准：数据信息少、重复发表或无法获得全文的文献。

1 DOC的神经振荡机制

意识的产生依赖于复杂的脑网络连接和信息处理，当前两个主要的相关神经机制假说是断连理论和信息整合理论。断连理论认为意识需要不同脑区，尤其是关键系统如前后扣带和默认网络的功能互动。信息整合理论则强调意识形成需要快速有效的脑区信息整合。两个假说均存在局限，意识清醒既需要确保关键系统功能连接，也需要优化信息在各系统之间快速流动和整合，神经振荡通过其频率、相位和振幅的参数反映并影响大脑信息传递与整合。而神经振荡同步性及连接性被破坏则会导致DOC。意识依赖于深层神经元对浅层神经元的反馈，动物实验发现，位于丘脑和皮层深层的神经元对意识状态变化高度敏感[3]，其可以驱动和调控皮层浅层神经元的神经振荡模式，形成关键的意识环路，这为通过技术手段检测分析表层神经振荡来反映意识环路的损伤提供了理论基础[4]。不同程度的脑损伤，皮层神经振荡的模式不同，且在意识恢复过程中观察到EEG峰值频率从θ频段向α频段偏移[4]，这可能是神经振荡特定（中皮层）神经回路中抑制性GABA能信号恢复的结果[3]，反映了从非意识状态向清醒状态的转变[5]。因此，在理论上，通过检测神经振荡的模式及其变化可探究意识相关脑网络功能，检测残存意识以及评估意识恢复的潜力，并通过技术手段调控高频神经振荡的重新出现促进意识恢复。

2 神经振荡在DOC中的应用进展

2.1 神经振荡特征在DOC脑功能评估中的作用

2.1.1 频谱特征：研究发现EEG特定频段（如δ、θ、α等）功率变化与DOC的严重程度相关，例如与MCS患者相比，VS患者显示出δ功率增加、α功率降低[6]。但最近的研究发现，意识清醒的患者EEG中也存在显著的δ活动，与之前研究认为高幅δ振荡是意识丧失的标志形成悖论[7]。因此，单纯依靠某个频段功率判断DOC程度的作用有一定局限性。有研究者开发了一些EEG分析方法，综合不同频段的特征利用频段功率谱的组合提高了DOC评估的准确性，例如基于δ、θ、α、β多频段组合的ABCD神经元恢复模型（简称ABCD模型），通过功率谱峰值显示不同频段振荡的贡献度[8]，在DOC评估中发挥作用。ABCD模型通过检测特定皮层神经振荡的模式来反映丘脑皮层[9]的完整性[10-14]，判断意识水平，弥补了临床行为学评估可能忽视隐蔽意识[15]的不足之处。“A”型：功率谱峰值仅出现在δ（0~4 Hz）范围；“B”型：功率谱峰值在θ（4~8 Hz）范围；“C”型：功率谱峰值在θ和β（13~24 Hz）范围；“D”型：功率谱峰值在α（8~13 Hz）和β范围。理论上讲，从“A”型到“D”型，分别对应于完全断开、严重断开、中度断开、完整的的丘脑皮层网络系统，大脑皮层逐渐产生更高频率的振荡，意味着大脑皮层可以更好地整合和处理信息，意识水平也逐渐提高。近年来，ABCD模型的应用价值已在心脏骤停后昏迷[16]、急性创伤性脑损伤[9]、蛛网膜下腔出血[12]等脑损伤患者中得到验证。总体而言，频谱特征已显示出在DOC初期快速筛查的应用优势，但频谱特征无法可靠地反映同步介导的神经网络之间信息流变化，且当前研究主要停留在小样本探索阶段，评估标准尚未统一建立，缺乏对治疗的指导。从临床转化角度看，需要多中心大样本验证，并与其他评估指标相结合建立统一评估体系，才能发挥最大的临床应用价值。

2.1.2 相位同步：神经振荡反映区域脑电活动的节律模式，相位同步从动力学角度描绘了不同区域振荡之间的精确时间关系，其既反映了解剖连接的传导效应，也揭示了功能协作的机制基础。神经振荡的同步性在意识状态维持和转换中起着关键作用[17]。相位同步分析相对频谱分析，可以更直接反映脑区连接性变化，从而反映 DOC 患者的神经网络受损程度。与正常人相比，VS 患者表现出前额叶与后顶叶之间的相位同步减弱；而 MCS 则保留了一定程度的同步活动[18]。此外有研究专注于急性 DOC 的预后评估，发现 EEG 信号同步性可以预测患者的预后，幸存者的 EEG 信号同步性强于非幸存者[19]。相位同步分析的优势在于可以直接反映脑区功能协调状态来判断患者的意识水平和预后，但相位同步计算复杂，对信号质量和稳定性要求高，同步模式的解释还不清楚。当前研究样本较小，同步类型选择和参数设计还不统一。

2.2 诱导高频神经振荡在 DOC 的治疗作用

采用无创神经调控技术如经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）及重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）等通过兴奋性刺激参数诱导较高频的神经振荡重新出现以提高 DOC 患者意识水平的方法备受关注。这些方法主要是基于神经振荡具有可塑性以及“神经振荡夹带”原理，即大脑内部的神经振荡活动在外界节律性刺激的驱动下，逐步与外界刺激节律相位同步化[20]。同时，临床研究结果证实 tDCS[21] 及 rTMS[22-23] 可以提高 DOC 患者的意识水平，使部分患者恢复意识。例如，XIE 等[24] 采用 10 Hz 频率的高频 rTMS 刺激左侧前额叶背外侧皮层（dorsolateral prefrontal cortex，DLPFC），观察到患者的 EEG 活动中高频神经振荡如 α 波和 β 波明显增多，而低频神经振荡如 δ 波和 θ 波减少。FAN 等[22] 应用 20 Hz 频率的高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 治疗 DOC 患者，同样观察到高频神经振荡增多，低频神经振荡减少，部分患者出现不同程度的意识提高。其机制可能是 rTMS 刺激左侧 DLPFC 使其功能激活增强，并通过皮质－皮质和皮质－皮下网络使整个大脑皮层活性增高，修复意识网络，恢复神经振荡。THIBAUT 等[25] 应用 tDCS 治疗 DOC 后，患者皮层 γ 波显著增多，可能是通过 tDCS 阳极直接提高皮层神经元的高频神经振荡活动，从而提高患者的意识水平及增强信息处理与整合的能力。相较于 UWS 患者，MCS 患者中显示出更显著的治疗效果[26]，这可能有助于临床医生更好区分不同意识状态，作为区分 MCS 和 UWS 的重要生物标志物之一。近年出现了多手段联合促醒[27]、不同参数比较[23] 的探索研究，这为精准促醒、个体化促醒治疗提供了启发。目前各种神经调控技术的研究范式差异较大，没有统一固定的刺激参数、刺激时间、刺激部位，缺乏大样本的多中心研究结果，而如何设置合适的参数诱导调控高频神经振荡重新出现来实现个体化治疗是目前 DOC 促醒的重要研究方向。但这一领域的研究还处于起步阶段，需要更多高质量研究来验证相关方法的有效性与可靠性。

3 神经振荡在 DOC 应用中的不足

目前，神经振荡技术在 DOC 的评估与治疗方面已显示出巨大潜力。但在实际应用中尚存在一些不足之处：在评估方面，神经振荡的 EEG 评估时空分辨率仍然有限[1]，主要局限于对皮层网络的评估，缺乏对皮层下网络的检测。单纯依靠频谱特征或相位同步的分析手段评估神经振荡对脑功能的评估作用有限，新的分析技术手段如微状态分析[28]、人工智能[29] 建模分析等逐渐显示出在脑功能评估中的优势，神经振荡相关技术与其他技术联合的脑功能评估模型尚未建立[1]。目前无创神经调控技术机制尚未完全阐明；促醒治疗主要集中在 DOC 慢性期，对急性 DOC 促醒研究证据有限；促醒疗效存在个体差异，大多通过行为学评估确定，对治疗后神经振荡模式变化及其与预后的关系随访研究还不足。

4 小结与展望

神经振荡从产生到引起远隔区域同步化活动的过程，在意识的产生及维持中发挥关键作用。DOC 的神经机制之一是神经振荡同步性及连接性的破坏，不同程度 DOC 神经振荡模式不同，可以通过一些频谱特征、相位同步指标以及对无创神经调控治疗的反应评估 DOC 脑功能受损情况，有助于更准确的区分不同程度的 DOC，更好的做出临床决策。基于神经振荡夹带原理及神经振荡的可塑性原理诱导高频神经振荡的产生，从而达到 DOC 神经网络的恢复及意识的恢复，是未来 DOC 促醒的重要研究方向之一。

作者贡献：张慧敏负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理及论文撰写；单大卫负责研究资料的收集与整理；张艳负责论文修订、文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] GIACINO J T，KATZ D I，SCHIFF N D，et al. Practice guideline update recommendations summary：disorders of consciousness：report of the Guideline Development，Dissemination，and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology；the American Congress of Rehabilitation Medicine and the National Institute on Disability，Independent Living，and Rehabilitation Research［J］. Neurology，2018，91（10）：450-

460. DOI：10.1212/WNL.0000000000005926.

[2] DOELLING K B，ASSANEO M F. Neural oscillations are a start toward understanding brain activity rather than the end [J] . PLoS Biol，2021，19（5）：e3001234. DOI：10.1371/journal.pbio.3001234.

[3] REDINBAUGH M J，PHILLIPS J M，KAMBI N A，et al. Thalamus modulates consciousness via layer-specific control of cortex [J] . Neuron，2020，106（1）：66-75.e12. DOI：10.1016/j.neuron.2020.01.005.

[4] MIERAU A，KLIMESCH W，LEFEBVRE J. State-dependent alpha peak frequency shifts：experimental evidence，potential mechanisms and functional implications [J] . Neuroscience，2017，360：146-154. DOI：10.1016/j.neuroscience.2017.07.037.

[5] ARNTS H，VAN ERP W S，BOON L I，et al. Awakening after a sleeping pill：restoring functional brain networks after severe brain injury [J] . Cortex，2020，132：135-146. DOI：10.1016/j.cortex.2020.08.011.

[6] PIARULLI A，BERGAMASCO M，THIBAUT A，et al. EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness [J] . J Neurol，2016，263（9）：1746-1760. DOI：10.1007/s00415-016-8196-y.

[7] FROHLICH J，TOKER D，MONTI M M. Consciousness among delta waves：a paradox? [J] . Brain，2021，144（8）：2257-2277. DOI：10.1093/brain/awab095.

[8] MONTI M，SANNITA W. Brain function and responsiveness in disorders of consciousness [M] . Cham：Springer International Publishing AG，2015.

[9] CURLEY W H，BODIEN Y G，ZHOU D W，et al. Electrophysiological correlates of thalamocortical function in acute severe traumatic brain injury [J] . Cortex，2022，152：136-152. DOI：10.1016/j.cortex.2022.04.007.

[10] SCHIFF N D. Mesocircuit mechanisms underlying recovery of consciousness following severe brain injuries：model and predictions [M] //MONTI M，SANNITA W. Brain Function and Responsiveness in Disorders of Consciousness. Cham：Springer，2016：195-204.10.1007/978-3-319-21425-2_15.

[11] COMANDUCCI A，BOLY M，CLAASSEN J，et al. Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness：review of an IFCN-endorsed expert group [J] . Clin Neurophysiol，2020，131（11）：2736-2765. DOI：10.1016/j.clinph.2020.07.015.

[12] FORGACS P B，ALLEN B B，WU X，et al. Corticothalamic connectivity in aneurysmal subarachnoid hemorrhage：relationship with disordered consciousness and clinical outcomes [J] . Neurocrit Care，2022，36（3）：760-771. DOI：10.1007/s12028-021-01354-6.

[13] FORGACS P B，DEVINSKY O，SCHIFF N D. Independent Functional Outcomes after Prolonged Coma following Cardiac Arrest：a Mechanistic Hypothesis [J] . Ann Neurol，2020，87（4）：618-632. DOI：10.1002/ana.25690.

[14] EDLOW B L，CLAASSEN J，SCHIFF N D，et al. Recovery from disorders of consciousness：mechanisms，prognosis and emerging therapies [J] . Nat Rev Neurol，2021，17（3）：135-156. DOI：10.1038/s41582-020-00428-x.

[15] HUANG Z R，VLISIDES P E，TARNAL V C，et al. Brain imaging reveals covert consciousness during behavioral unresponsiveness induced by propofol [J] . Sci Rep，2018，8（1）：13195. DOI：10.1038/s41598-018-31436-z.

[16] FORGACS P B，FREY H P，VELAZQUEZ A，et al. Dynamic regimes of neocortical activity linked to corticothalamic integrity correlate with outcomes in acute anoxic brain injury after cardiac arrest [J] . Ann Clin Transl Neurol，2017，4（2）：119-129. DOI：10.1002/acn3.385.

[17] VALENCIA A L，FROESE T. What binds us? Inter-brain neural synchronization and its implications for theories of human consciousness [J] . Neurosci Conscious，2020，2020（1）：niaa010. DOI：10.1093/nc/niaa010.

[18] KING J R，SITT J D，FAUGERAS F，et al. Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients [J] . Curr Biol，2013，23（19）：1914-1919. DOI：10.1016/j.cub.2013.07.075.

[19] ALNES S L，LUCIA M，ROSSETTI A O，et al. Complementary roles of neural synchrony and complexity for indexing consciousness and chances of surviving in acute coma [J] . Neuroimage，2021，245：118638. DOI：10.1016/j.neuroimage.2021.118638.

[20] BELIAEVA V，SAVVATEEV I，ZERBI V，et al. Toward integrative approaches to study the causal role of neural oscillations via transcranial electrical stimulation [J] . Nat Commun，2021，12（1）：2243. DOI：10.1038/s41467-021-22468-7.

[21] ESTRANEO A，PASCARELLA A，MORETTA P，et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness：a double-blind cross-over study [J] . J Neurol Sci，2017，375：464-470. DOI：10.1016/j.jns.2017.02.036.

[22] FAN J Z，ZHONG Y H，WANG H J，et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves consciousness in some patients with disorders of consciousness [J] . Clin Rehabil，2022，36（7）：916-925. DOI：10.1177/02692155221089455.

[23] BAI Y，XIA X Y，LI X L，et al. Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally consciousness state [J] . Neuroscience，2017，346：247-254. DOI：10.1016/j.neuroscience.2017.01.036.

[24] XIA X Y，BAI Y，ZHOU Y Z，et al. Effects of 10 hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness [J] . Front Neurol，2017，8：182. DOI：10.3389/fneur.2017.00182.

[25] THIBAUT A，BRUNO M A，LEDOUX D，et al. tDCS in patients with disorders of consciousness：sham-controlled randomized double-blind study [J] . Neurology，2014，82（13）：1112-1118. DOI：10.1212/WNL.0000000000000260.

[26] CAVINATO M，GENNA C，MANGANOTTI P，et al. Coherence and consciousness：study of Fronto-parietal gamma synchrony in patients with disorders of consciousness [J] . Brain Topogr，2015，28（4）：570-579. DOI：10.1007/s10548-014-0383-5.

[27] XIONG Q，LE K，TANG Y L，et al. Effect of single and combined Median nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness：

a prospective, randomized, single-blinded, controlled trial[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1112768. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1112768.
[28] WANG J M, XU L, GE Q Q, et al. EEG microstate changes during hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic disorders of consciousness[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1145065. DOI: 10.3389/fnins.2023.1145065.
[29] ZHANG G J, ZHOU Y B. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine[J]. N Engl J Med, 2023, 388(25): 2397-2398. DOI: 10.1056/NEJMc2305287.

（收稿日期：2023-10-01；修回日期：2024-01-06）
（本文编辑：毛亚敏）